



TITLE:

# 前立腺癌小線源療法施行患者におけるタダラフィルの性機能，排尿機能および健康関連QOLに及ぼす影響の検討

AUTHOR(S):

永井, 康晴; 清水, 信貴; 南, 高文; 豊田, 信吾; 橋本, 士;  
西本, 光寿; 菊池, 堯; ... 野澤, 昌弘; 吉村, 一宏; 植村,  
天受

---

CITATION:

永井, 康晴 ...[et al]. 前立腺癌小線源療法施行患者におけるタダラフィルの性機能，排尿機能および健康関連QOLに及ぼす影響の検討. 泌尿器科紀要 2015, 61(10): 383-387

ISSUE DATE:

2015-10-31

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/201591>

RIGHT:

許諾条件により本文は2016/11/01に公開

## 前立腺癌小線源療法施行患者におけるタダラフィルの性機能, 排尿機能および健康関連 QOL に及ぼす影響の検討

永井 康晴<sup>1,2</sup>, 清水 信貴<sup>1</sup>, 南 高文<sup>1</sup>, 豊田 信吾<sup>1</sup>  
橋本 士<sup>1</sup>, 西本 光寿<sup>1</sup>, 菊池 堯<sup>1</sup>, 齋藤 允孝<sup>1</sup>  
山本 豊<sup>1</sup>, 林 泰司<sup>1</sup>, 辻 秀憲<sup>1</sup>, 野澤 昌弘<sup>1</sup>  
吉村 一宏<sup>1</sup>, 植村 天受<sup>1</sup>

<sup>1</sup>近畿大学医学部泌尿器科学教室, <sup>2</sup>独立行政法人国立病院機構大阪南医療センター

### THE EFFECT OF TADALAFIL ON SEXUAL FUNCTION, URINARY FUNCTION AND HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN PATIENTS TREATED WITH BRACHYTHERAPY

Yasuharu NAGAI<sup>1,2</sup>, Nobutaka SHIMIZU<sup>1</sup>, Takafumi MINAMI<sup>1</sup>, Shingo TOYODA<sup>1</sup>,  
Mamoru HASHIMOTO<sup>1</sup>, Mitsuhisa NISHIMOTO<sup>1</sup>, Takashi KIKUTI<sup>1</sup>, Yoshitaka SAITOU<sup>1</sup>,  
Yutaka YAMAMOTO<sup>1</sup>, Taiji HAYASHI<sup>1</sup>, Hidenori TSUJI<sup>1</sup>, Masahiro NOZAWA<sup>1</sup>,  
Kazuhiro YOSHIMURA<sup>1</sup> and Hirotsugu UEMURA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The Department of Urology, Kinki University Faculty of Medicine

<sup>2</sup>National Hospital Organization Osaka Minami Medical Center

**Objectives :** We compared sexual function by the expanded prostate cancer index composite (sexual domains of EPIC), health-related quality of life (SF-8), and International Prostate Symptom Score (I-PSS) in patients using tadalafil after prostate brachytherapy (PB). Forty-five patients who underwent PB between April 2011 and January 2014 were included in this study. Patients were divided into the tadalafil (20 mg, once/week or once/two weeks) treated and non-treated (NT) groups. Sexual function was assessed prior to PB treatment and followed up to 24 weeks after PB. SF-8, sexual domains of EPIC, IPSS and subjective symptoms were assessed pre-PB and at 4, 8, 16, and 24 weeks post-PB. Patients in the tadalafil group achieved higher sexual function scores compared to NT group at all time points. For SF8, the patients in the tadalafil group significantly improved in mental health by the eighth week, and significantly worsened in the NT group (8 w ;  $p = 0.04$ ). The voiding domains of EPIC score were found to worsen significantly after 4 weeks from PB in both groups, but the score tended to improve over 24 weeks. There was no significant difference between two groups. The I-PSS total score was found to worsen significantly in both groups post-PB, but the tadalafil group had a tendency to worsen less. PB treatment of localized prostate cancer is preferred for the preservation of sexual function. Management of sexual dysfunction with tadalafil after PB does not worsen sexual functions. We concluded that tadalafil might be applicable to mental health care in the treatment of patients with a high interest in sexual function before PB.

(Hinyokika Kyo 61 : 383-387, 2015)

**Key words :** Brachytherapy, Sexual function

## 緒 言

限局性前立腺癌に対する治療は前立腺全摘除術と共に放射線療法として前立腺密封小線源療法 (Prostate Brachytherapy: PB) や強度変調放射線療法 (Intensity Modulated Radiation Therapy: IMRT) が標準的治療となっており, それぞれの治療を選択することができる。一般的に前立腺全摘除術の尿失禁および勃起不全が主な問題とされており, PB は前立腺全摘除術と比較し性機能に影響を与えにくいとされている<sup>1)</sup>。性機能および健康関連 QOL は治療上の意思決定において重要であり, 前立腺全摘除術後の性機能, 健康関連

QOL の報告, および PB 後に対する性機能, 健康関連 QOL の評価は数々の報告を認める<sup>2-5)</sup>。また ED 治療剤としての PDE5 阻害薬は勃起障害に対して高い効果を示し, 海外では放射線療法後の勃起不全に対しても効果を有することが報告されている<sup>6)</sup>。しかしながら前立腺癌に対する PB 後の ED 治療薬の効果および QOL に及ぼす影響に関して詳しく調査された報告がないのが現状である。

そこで今回, われわれは PB を施行した限局性前立腺癌症例における PDE5 阻害薬としてタダラフィルの性機能, 排尿機能および健康関連 QOL に及ぼす影響を検討した。

## 対 象 と 方 法

近畿大学医学部泌尿器科にて PB を施行された限局性前立腺癌症例のうち、70歳未満かつ本研究の参加に同意が文書で得られた症例を対象とした。タダラフィルの成分に対して過敏症の既往歴、硝酸剤または一酸化窒素を投与中の症例、心血管系障害を有するなど性行為が不適当と考えられる症例、不安定狭心症のある症例、コントロール不良の不整脈や低血圧および高血圧の症例、心筋梗塞の既往歴が過去3カ月以内にある症例、重度の肝障害、網膜色素変性症の症例は対象外とした。

ED 治療剤は、定期的な服用により前立腺癌治療後の勃起障害の改善が早まる効果が期待できること、日常的な勃起機能の改善が健康観の向上に寄与す可能性があることから1週から2週ごとに1回の服用とし、治療薬としては作用時間が36時間と長く定期内服による性機能の改善効果が期待できるタダラフィルを用いた。小線源療法後の ED の予測因子として年齢が70歳以上であるといわれている<sup>7)</sup>ことから対象年齢は70歳未満とした。

書面によるインフォームドコンセントの後に、希望の有無により ED 治療群、ED 非治療群を設定し、治療群はタダラフィルを治療4週間後から内服開始とした。この研究は近畿大学医学部倫理委員会の承認を得て行った。

調査項目は Expanded Prostate Cancer Index Compo-

site (EPIC), SF-8, IPSS とし、治療前、治療後4, 8, 16, 24週時点で調査した。主要評価項目を治療開始前から治療後24週時点までの EPIC 性関連ドメインとし、副次的評価項目を SF-8, EPIC 排尿ドメイン, IPSS のスコアとした。統計学的解析は、EPIC および SF-8 の治療前後の比較は repeated measure ANOVA を用いた。IPSS の治療前後の比較は Wilcoxon signed-rank test を用いた。EPIC, SF-8 での二群間比較は Unpaired t-test を用いた。IPSS の二群間比較は Mann-Whitney U-test を用いた。

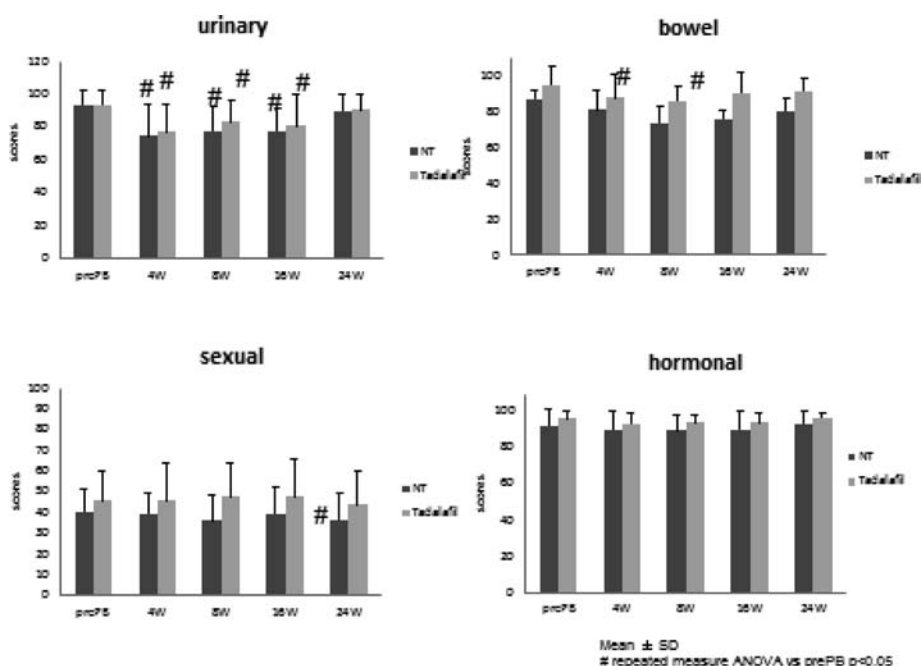
## 結 果

2011年4月から2014年1月までに登録された45例のうち、治療群は19例、非治療群は26例であった

**Table 1.** Patients' characteristics

	NT	Tadalafil
Number	26	19
Age (years)	63.9±4.5	62.0±5.3
ADT	0	0
$\alpha$ 1 blocker	8	5
Seeds	59.6±14.1	61.6±8.8
PSA (ng/ml)	10.2±8.4	6.7±2.6
Clinical stage	T1: 6 T2: T3: 20	T1: 7 T2: T3: 12
Gleason score	≤3+4: 15 4+3≤: 11	≤3+4: 12 4+3≤: 7

NT, non-treated group; ADT, androgen deprivation therapy; PSA, prostate specific antigen.



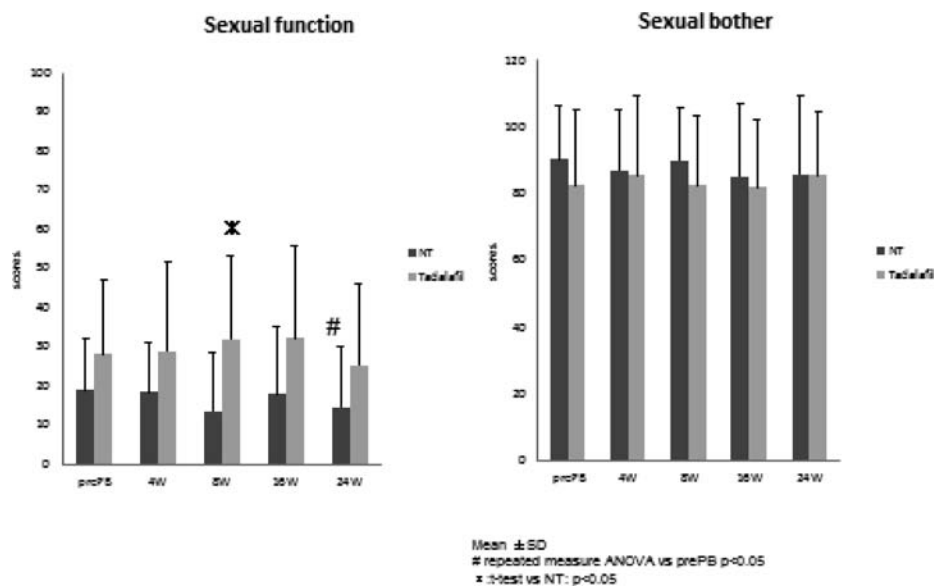
**Fig. 1.** Changes in summary scores after prostate brachytherapy (PB) from baseline to 24 weeks in the tadalafil group and non-treated group (NT) according to the Expanded prostate cancer index (EPIC). #: repeated measure ANOVA vs prePB  $p < 0.05$ .

(Table 1). 治療群の平均年齢は $62.0 \pm 5.3$ 歳であり, 非治療群の平均年齢は $63.9 \pm 4.5$ 歳であった. 術前内分泌療法を施行された症例は認めなかった.  $\alpha 1$  ブロッカーは治療群で5例, 非治療群で8例治療前から内服しており, 治療後も内服は継続された. 年齢, 線源数, 臨床病期, Gleason score, PSA 値に二群間で有意差を認めなかった.

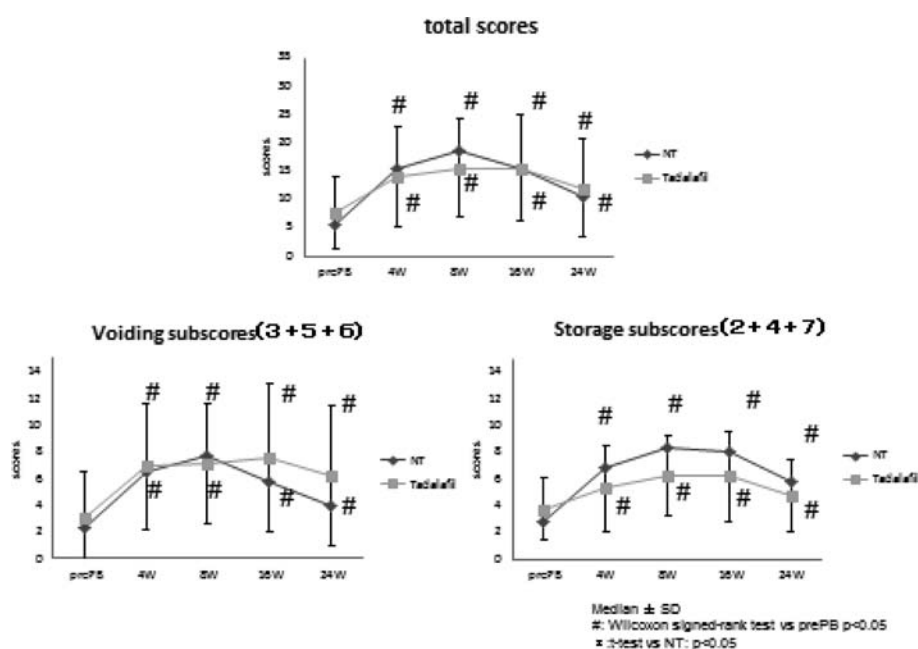
EPIC 総合得点では, 排尿において両群とも治療後増悪傾向を認めるも24週時点で改善傾向を示した. 排

便, ホルモンにおいても両群間で差を認めなかった. 性においては経過中, 治療群の方が良好な傾向を示したが二群間で有意差は認めなかった (Fig. 1).

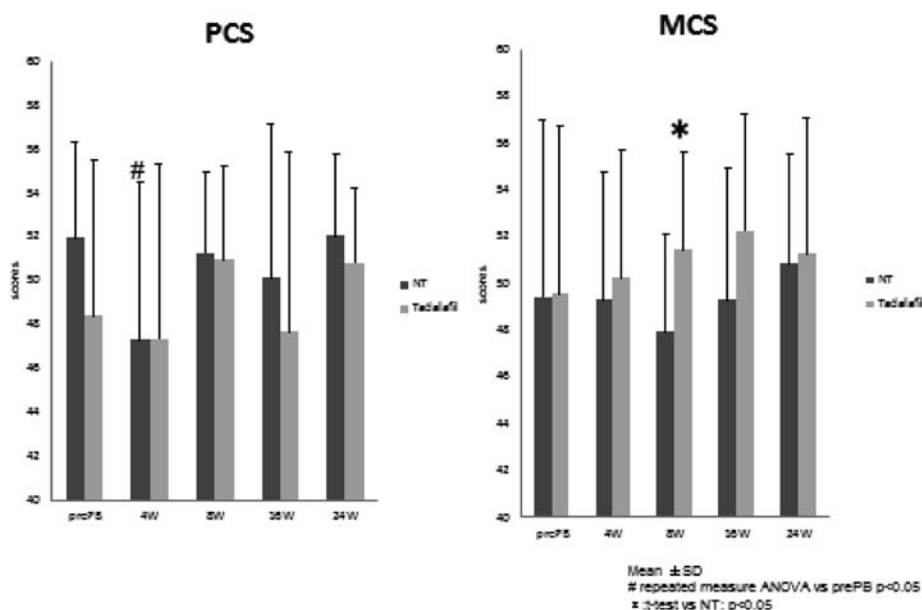
下位尺度である性機能および性負担感において, 性機能は非治療群で24週後に治療前と比較し有意に低下していた ( $43.8$  vs  $36.7$ ,  $p=0.03$ ) が, 治療群では治療前と24週後に比較し差を認めなかった. 治療8週後では治療群にて良好な結果を示し, 有意差を認めた ( $32.1$  vs  $13.8$   $P=0.02$ ). 性負担感においては二群間



**Fig. 2.** Changes in sexual scores after prostate brachytherapy (PB) from baseline to 24 weeks in the tadalafil group and non-treated group (NT) according to the Expanded prostate cancer index (EPIC). #: repeated measure ANOVA vs prePB  $p < 0.05$  \*: t-test vs NT:  $p < 0.05$ .



**Fig. 3.** Changes in International Prostate Symptom Score (I-PSS) after prostate brachytherapy (PB) from baseline to 24 weeks in the tadalafil group and non-treated group (NT). #: Wilcoxon signed-rank test vs prePB  $p < 0.05$ .



**Fig. 4.** Changes in Medical Outcome Study 8-items short form health survey (SF-8) scores after prostate brachytherapy (PB) from baseline to 24 weeks in the tadalafil group and non-treated group (NT). PCS; physical component summary. MCS; mental component summary. #: repeated measure ANOVA vs pre PB  $p < 0.05$ . \*: t-test vs NT  $p < 0.05$ .

で有意差を認めず、経過中に両群とも変化を認めなかった (Fig. 2). 排尿, 排便, ホルモンの下位尺度も両群で有意差を認めなかった.

IPSS では EPIC 排尿と同様に治療後増悪を示すも 24週で改善傾向を示した. 蓄尿症状サブスコアにおいて治療群の方が良好な傾向を示したものの二群比較では全期間で有意差を示さなかった (Fig. 3).

SF-8 サマリースコアの身体的健康において全期間で二群間に有意差を認めなかった. 精神的健康においては, 経過中に治療群の方が良好な傾向を認め, 8 週時点で有意に治療群の方が良好な結果を示した (47.9 vs 51.4,  $P = 0.04$ ) が, 24週時点では両群とも同等のスコアであった. 両群とも24週時点で治療前よりスコアは改善していた (Fig. 4).

有害事象として頭痛を 1 例認めたが軽微なものであり投薬は継続された. その他重篤な有害事象は認めなかった.

## 考 察

限局性前立腺癌において 5 年生存率は高く, 治療選択において性機能および健康関連 QOL は非常に重要である. 放射線療法後 ED の原因として, 神経束, 陰茎脈管構造, 海綿体組織の損傷といわれている<sup>8)</sup>. また, 勃起神経切除ラットにおいて, タダラフィルの陰茎海綿体保護作用により, 神経切断により発生するコラーゲンやアポトーシスを抑制するといわれている<sup>9)</sup>. タダラフィルは膀胱・前立腺・尿道の平滑筋を弛緩させ, それらを養う血管の血流を改善する<sup>10)</sup>と

いわれており, 作用時間も 36 時間と長いことから ED 治療薬としてタダラフィルを選択した.

Hashine ら<sup>1)</sup>によると, PB 後の EPIC 性機能は術後 1 カ月で低下するも術後 6 カ月でベースラインまで改善している. 本研究において, EPIC 性機能にて 24 週間の短期間ではあるが, 治療群では低下せず, 非治療群にて 24 週後に有意に低下した. ED 治療薬の内服基準を患者希望としていることから, 性への関心があり, 性行為への希望がある症例が内服を選択していると考ええる. 治療前の性機能, 性負担感での二群での有意差はみられないが, EPIC 自体は性の機能的評価であるために性への関心は調査できない. 内服を希望すること自体からも内服群は性への関心が高いと考えられる. タダラフィル内服症例にて, 内服そのものにより性への関心を維持し続けることに意義があるとも考えられるので, 治療前の性への関心が高い症例に対してタダラフィルの効果が期待できると考える.

SF-8 については, そもそも健康の包括的尺度あり多因子の影響が考えられる. Hashine<sup>1)</sup> らや Sugimoto ら<sup>2)</sup>によると, 肉体的健康は術後 12 カ月で変わらず, 精神的健康では 12 カ月で改善するといった報告や術後 36 カ月でも変わらないと報告により異なる. いずれにせよ PB 後にタダラフィルを投与し, 評価した報告はない. 本研究でも他の報告と同様に肉体的健康は変化を認めなかった. 精神的健康では, 治療群で良好な傾向を示し 8 週後で有意差を認めた. 治療 8 週後の治療群の精神的健康は 51.4, 非治療群では 47.9 であり, その差は 3.5 であった. 福原ら<sup>11)</sup>によると, 日本一般住



民データにおいて、疾患なし群では50.44, 抑うつなど精神疾患を1つ以上有する群での精神的健康が44.07であり, その差は6.37であった。本研究では明らかな精神疾患を有する症例はなく, 治療群と非治療群での差が3.5であることから, 有意差のみでなく絶対値からも治療8週目での精神的健康で差があると考ええる。性機能に関心が高い症例においては, 性機能の“精神的健康”への寄与は非治療群と比べてあると考えられ, このような症例群においてタダラフィル内服の意義があると考ええる。非治療群は治療を希望されなかった群であり, 性への関心が治療よりも強くないと考えられることから, 治療群と比較し性機能の“精神的健康”への寄与は少ないと考える。一方, 治療開始前 PSA 値や  $\alpha 1$  ブロッカー内服の有無での検討も行ったが全期間の群間比較で有意差を認めず, 精神的健康との関連はないと考える。

今回の検討では, 前向きではあるものの, 内服基準を「患者の希望」としており, 各群とも症例数は少なく, 単施設の研究であり, 厳密にはエビデンスレベルは高いとは言えない。タダラフィルの正確な有効性の評価のためには ED 治療希望症例のみを選択し, 多施設において二重盲検ランダム化試験などのさらなる検討が必要と考える。

PB 後のタダラフィル投与にて術後性機能の低下は認めず, 治療群においては精神的健康で良好な傾向が見られ, 性への関心が維持できたことが考えられた。

## 結 語

術前性機能に関心が高い症例において, タダラフィルの投与は精神的健康に関し有用であることが示唆された。

本論文の要旨は, 第102回日本泌尿器科学会総会(香川)において発表した。

## 文 献

- 1) Hashine K, Kusuhara Y, Miura N, et al.: Health-related quality of life using Sf-8 and EPIC questionnaires after treatment with radical retropubic prostatectomy and permanent prostate brachytherapy. *Jpn J Clin Oncol* **39**: 502-508, 2009
- 2) Sugimoto M, Takegami M, Suzukamo Y, et al.: Health-related quality of life in Japanese men with localized prostate cancer: assessment with the SF-8. *Int J Urol* **15**: 524-528, 2008
- 3) Pardo Y, Guedea F, Aguiló F, et al.: Quality-of-life impact of primary treatments for localized prostate cancer in patients without hormonal treatment. *J Clin Oncol* **28**: 4687-4696, 2010
- 4) Namiki S and Arai Y: Health-related quality of life in men with localized prostate cancer. *Int J Urol* **17**: 125-138, 2010
- 5) Hashine K, Yuasa A, Shinomori K, et al.: Health-related quality of life after radical retropubic prostatectomy and permanent prostate brachytherapy: a 3-year follow-up study. *Int J Urol* **18**: 813-819, 2011
- 6) Incrocci L, Slagter C, Slob AK, et al.: A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study to assess the efficacy of tadalafil (Cialis) in the treatment of erectile dysfunction following three-dimensional conformal external-beam radiotherapy for prostatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **1**; **66**: 439-444, 2006
- 7) Matsushima M, Kikuchi E, Maeda T, et al.: A prospective longitudinal survey of erectile dysfunction in patients with localized prostate cancer treated with permanent prostate brachytherapy. *J Urol* **189**: 1014-1081, 2013
- 8) Stember DS and Mulhall JP: The concept of erectile function preservation (penile rehabilitation) in the patient after brachytherapy for prostate cancer. *Brachytherapy* **11**: 87-96, 2012
- 9) Kovanecz I, Rambhatla A, Ferrini MG, et al.: Chronic daily tadalafil prevents the corporal fibrosis and veno-occlusive dysfunction that occurs after cavernosal nerve resection. *BJU Int* **101**: 203-210, 2008
- 10) Yokoyama O, Yoshida M, Kim SC, et al.: Tadalafil once daily for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: a randomized placebo- and tamsulosin-controlled 12-week study in Asian men. *Int J Urol* **20**: 193-201, 2013
- 11) 福原俊一, 鈴鴨よしみ: SF-8<sup>TM</sup> 日本語版マニュアル. 特定非営利活動法人健康医療評価研究機構, 京都, 2004

(Received on February 13, 2015)  
(Accepted on June 9, 2015)